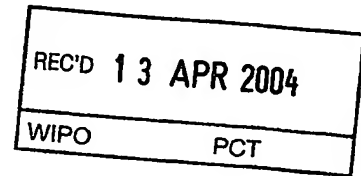


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP200 4 / 0 0 2 3 5 2



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 15 571.6

Anmeldetag: 5. April 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Pyrazolverbindungen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

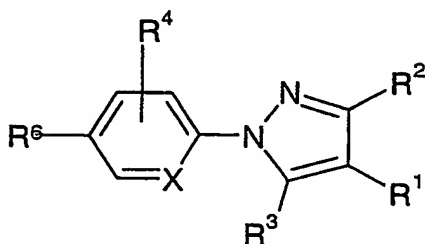
F...

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Pyrazolverbindungen

Pyrazolverbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^2, R^4 H, A, Hal, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , OA, NHA, NA_2 , NH_2 ,

R^3, R^6 $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar,

R^1 H oder ein organischer Rest, insbesondere $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCOHet$, CHO, $(CH_2)_nOR^5$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nN(R^5)_2$, CH=N-OA, $CH_2CH=N-OA$, $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_n(R^5)Het$, $(CH_2)_nCH=N-Het$, $(CH_2)_nOCOR^5$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2OR^5$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^5)C(R^5)COOR^5$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2COHet$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2Het$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2Het$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2N(R^5)CH_2COOR^5$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2N(R^5)_2$, CH=CHCOOR⁵, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵ oder $(CH_2)_nN(R^5)Ar$,

R^5 H oder A

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl oder Alkenyloxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

Het einen organischen Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder

bicyclischen heterocyclischen oder linearen oder verzweigten ein oder mehrere Heteroatome enthaltenden organischen Rest,

5 Ar einen organischen aromatischen Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder Hal, OR^5 , $OOCR^5$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^5$, CF_3 , SO_2CH_3 oder einer ringbildenden Gruppe $-OCH_2O-$, $-O(CH_2)_2O-$ oder $-OC(CH_3)_2O-$ substituierten Phenylrest,

10 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

und

15 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten

wobei im Fall das X die Bedeutung CH aufweist, R^2 und R^4 nicht gleichzeitig H bedeuten,

20 sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere, Racemate und andere Mischungen der Enantiomere, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

35 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die in den Beispielen genannten Verbindungen, die die in der vorliegenden Anmeldung geschilderten Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten der Verbindungen der Formel I aufweisen.

5 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Liganden von 5 HT-Rezeptoren, so daß die erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere und Racemate, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch die Bindung der Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können.

10 Ähnliche Verbindungen sind beispielsweise aus DE 2201889, DE 2258033 oder DE 2906252 bekannt.

15 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Liganden von 5 HT_{2A}- und/oder 5HT_{2C}-Rezeptoren und können in der Human- und Veterinärmedizin zur Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des zentralen Nervensystems, wie z.B. Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven
20 Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen verwendet werden.

25 Insbesondere bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD) verwendet.
30

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das
35 Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke

Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

5 Bevorzugt ist daher Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptorantagonistischer, insbesondere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonistischer Wirkung.

10 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

20 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. 30 Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro. 35

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

5 Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Pro-
10 phylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie
15 der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva,
20 Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Verän-
25 derungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, zwanghaften Wahnvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörun-
gen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyra-
midaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuro-
30 leptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur
35 Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitäts-

zuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

5 Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

10 Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

15 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.

25 In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

Keines der oben genannten Dokumente beschreibt jedoch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder deren Verwendung als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.

30

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

35

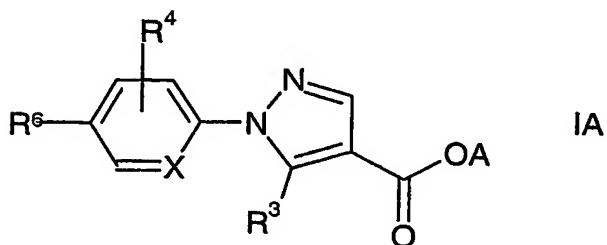
- 7 -

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie deren Verwendung in der Human- und Tiermedizin.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA

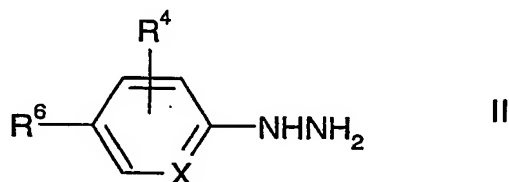
10



15

sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II

20



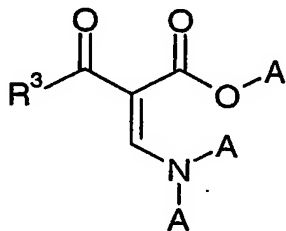
25

oder deren Säureadditionssalze

worin

R^4 , R^6 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

30



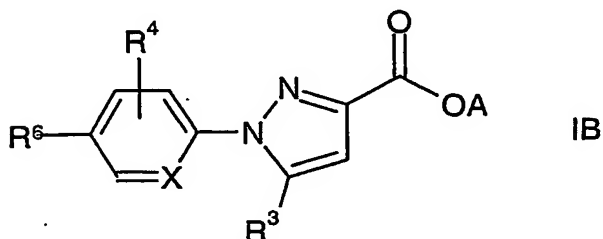
worin

A und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

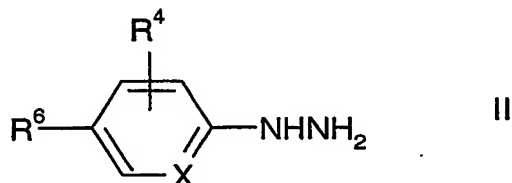
35

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IA durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Ein weiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IB

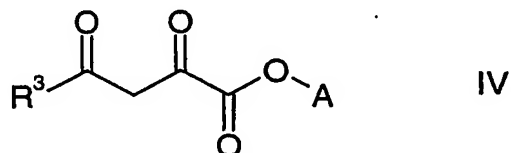


sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



oder deren Säureadditionssalze
worin

R^4 , R^6 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel IV



worin

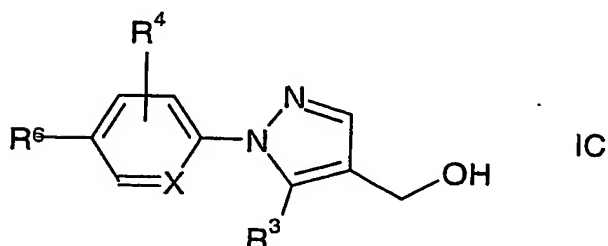
A und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IB durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

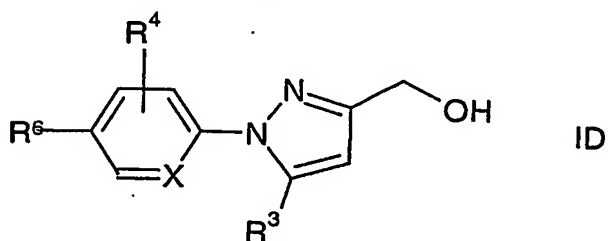
Die Verbindungen der Formeln IA und IB können durch übliche Methoden in die weiteren Verbindungen der Formel I überführt werden. Insbesondere

können die Verbindungen der Formel IA und IB durch Anwendung von Reduktionsmitteln wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in die entsprechenden Alkohole der Formeln IC und ID

5



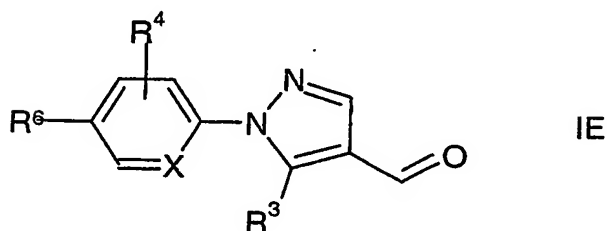
10



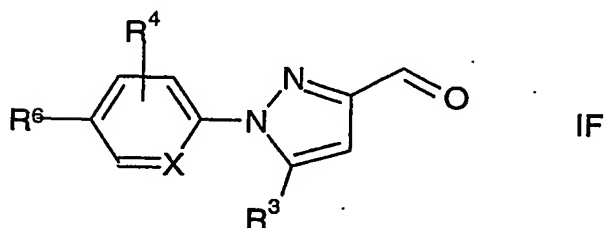
15

überführt werden, die z.B. mit MnO_2 zu den Verbindungen IE und IF oxidiert werden können.

20



25

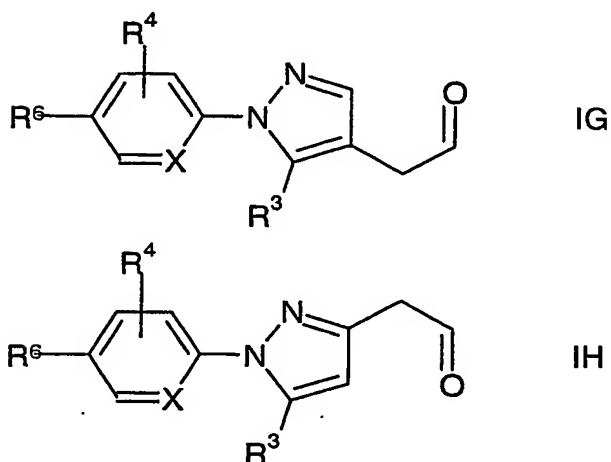


30

Die Verbindungen der Formeln IE und IF können ihrerseits nach bekannten Verfahren mit entsprechenden Nucleophilen wie z.B. Stickstoffbasen, insbesondere Hydroxylamin, O-Methylhydroxylamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, Pyrrolidin, Pyrazolidin oder Imidazolidin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumtriacetoxyborhydrid aminiert oder zu den

35

entsprechenden Iminen umgesetzt werden. Weiterhin können die Verbindungen der Formeln IE und IF durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumsalzen zu den entsprechenden Enolethern umgesetzt werden, die durch Behandlung mit einer Säure in die homologisierten Aldehyde IG und IH



überführt werden können. Die Verbindungen der Formel IG und IH können analog zu den Verbindungen der Formeln IE und IF zu den weiteren Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel II, III, IV und V sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Vor- und nachstehend haben die Reste X, A, Ar, Het, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

X bedeutet vorzugsweise N.

5 R^6 steht bevorzugt für $(CH_2)_nAr$, insbesondere für Ar. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^5 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl.

10 R^3 bedeutet vorzugsweise $(CH_2)_nHet$ oder $(CH_2)_nAr$, insbesondere $(CH_2)_nAr$. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^3 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-Difluor- oder Dicyanophenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl oder 2- oder 3-Furanyl.

20 Sofern R^1 H bedeutet, weist R^2 bevorzugt die Bedeutung Hal, CN oder Alkyl mit 1 bis 7 C-Atomen, insbesondere aber Methyl, Ethyl auf. Sofern R^2 H bedeutet, weist R^1 bevorzugt die Bedeutung $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCO-Het$, CHO, CH_2OR^5 , $(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_nN(R^5)_2$ oder $CH=N-OA$, insbesondere aber $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCO-Het$, CHO, $CH=N-OA$ oder $(CH_2)_n-Het$ auf. Besonders bevorzugt bedeutet R^2 H.

25 Weitere bevorzugte Bedeutungen von R^1 und R^2 ergeben sich aus den Beispielen.

R^4 bedeutet bevorzugt H, Hal, CN, A oder NO_2 , insbesondere H oder Hal.

30 R^5 weist vorzugsweise die Bedeutung A auf.

R^6 bedeutet bevorzugt $(CH_2)_nAr$, insbesondere Ar.

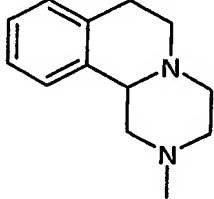
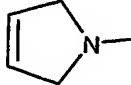
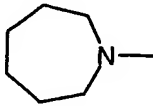
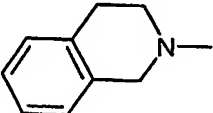
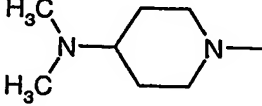
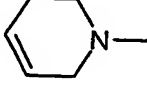
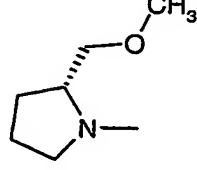
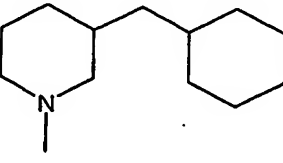
35 A bedeutet bevorzugt Alkyl, ist vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch

n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

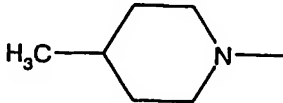
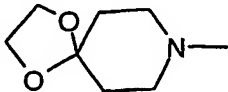
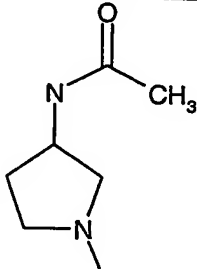
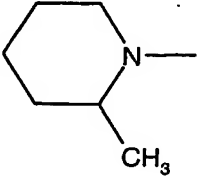
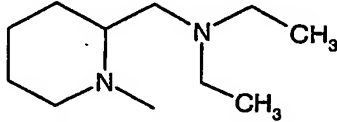
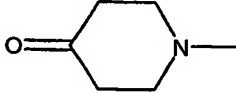
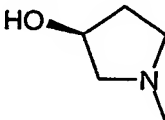
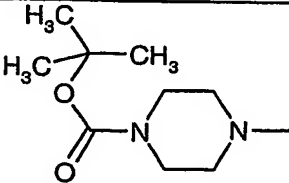
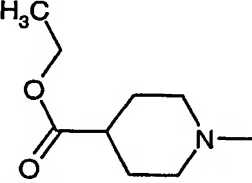
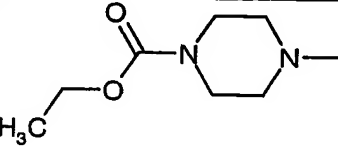
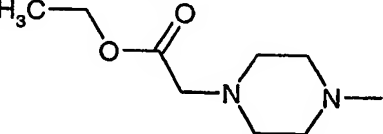
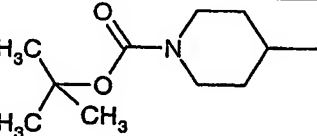
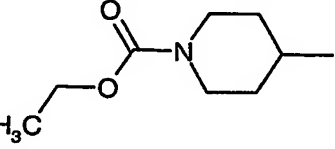
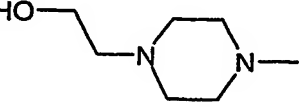
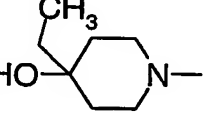
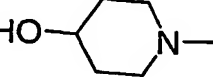
5 Ferner weist A bevorzugt die Bedeutung der Gruppe $(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ oder $(\text{CH}_2)_m\text{C}_2\text{H}_5$ auf, worin m 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere aber 2 bedeutet.

10 Sofern A Alkenyl bedeutet, steht es vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

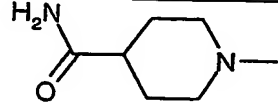
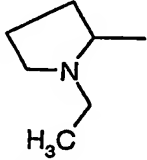
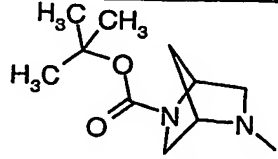
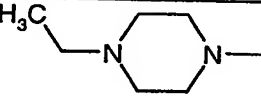
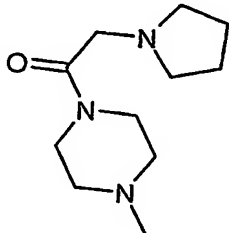
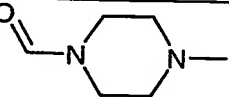
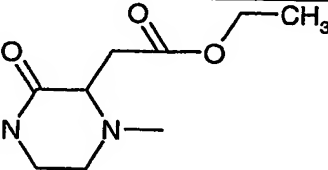
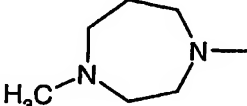
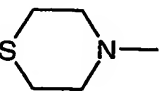
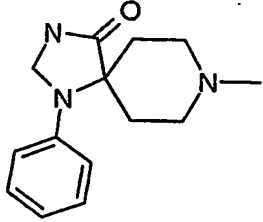
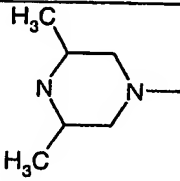
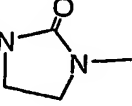
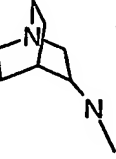
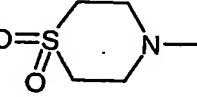
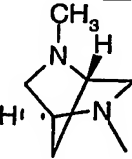
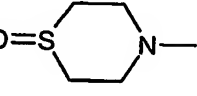
Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest. Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 1-(4-Ethyl)-piperazyl, 1-(4-Cyclopentyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 1-Pyrrolidiny, 1-Pyrazolidinyl 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl oder 4-Pyridyl, das unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein kann, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl. Weiterhin bedeutet Het bevorzugt einen Rest aus der folgenden Tabelle:

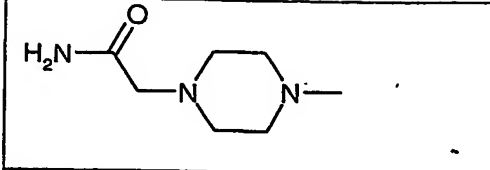
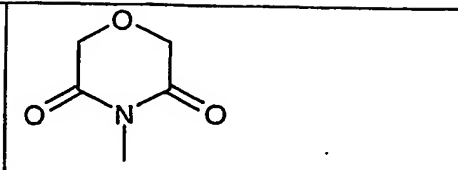
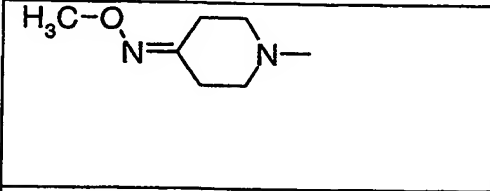
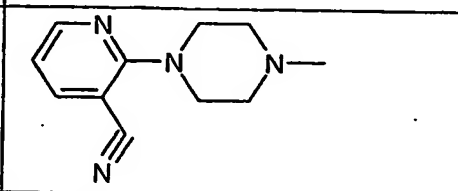
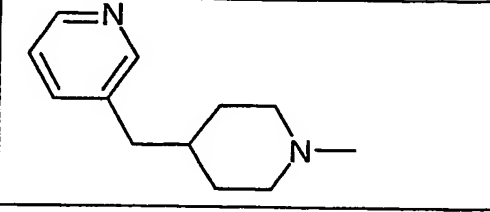
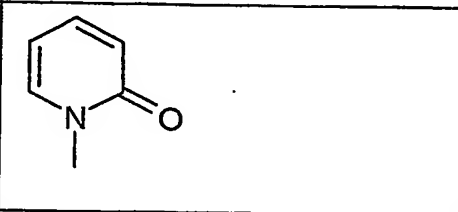
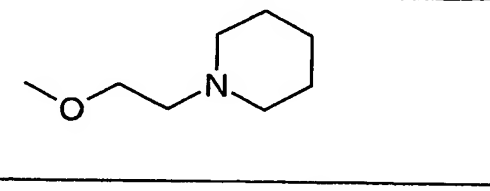
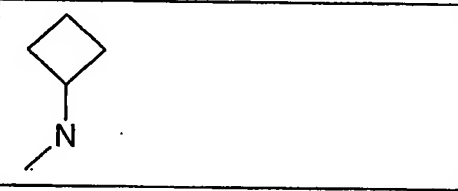
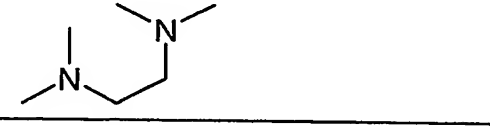
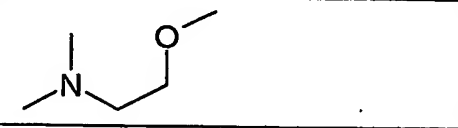
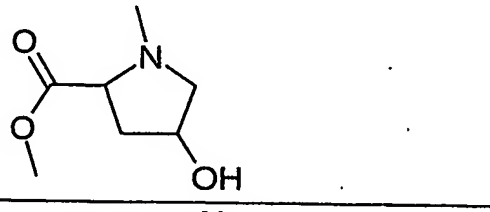
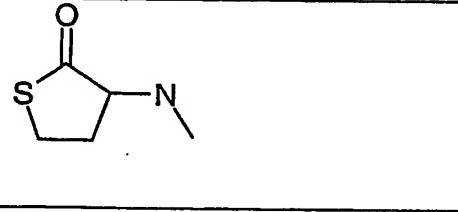
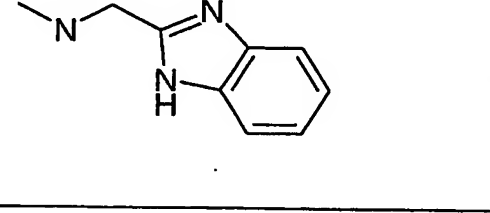
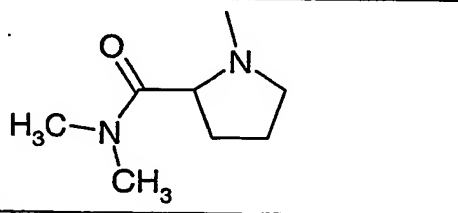
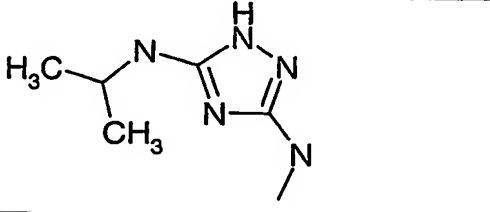
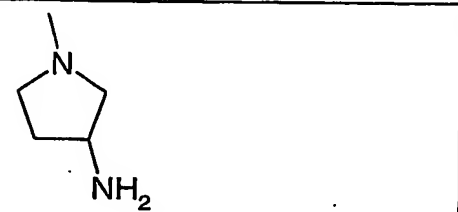
- 13 -

		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		

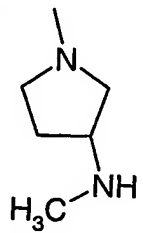
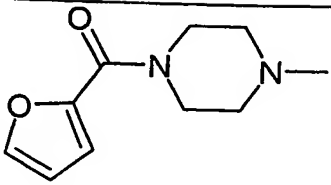
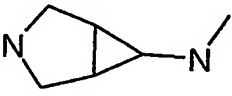
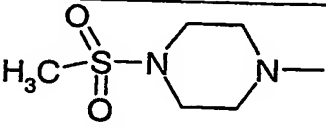
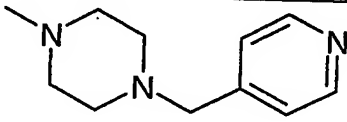
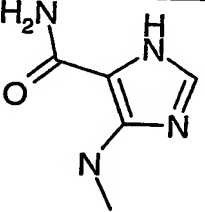
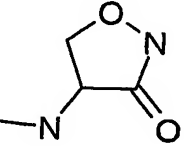
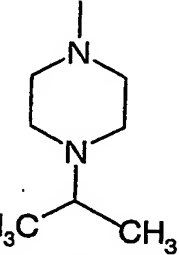
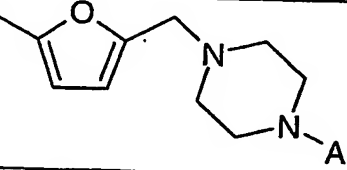
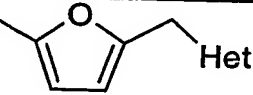
- 14 -

		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		

- 15 -

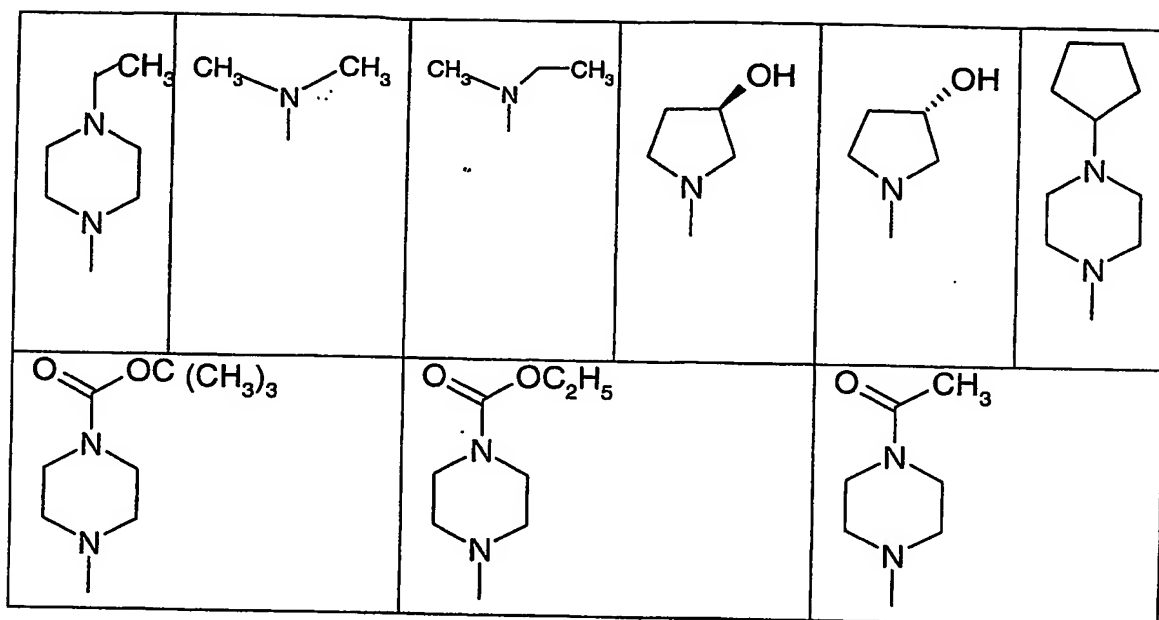
	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1C(=O)OCC(=O)O1</chem>
5	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>
10	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1C(=O)C=CC=CC1</chem>
15	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCC1</chem>
20	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>
25	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>
30	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>
35	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>	 <chem>CN1CCN(CCC(=O)N)CC1</chem>

- 16 -

5		
10		
15		
20		
25		

Besonders bevorzugt bedeutet Het einen der folgenden Reste:

35



Ar bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder durch Hal, OH, CN, NO₂, NH₂, NHCOCH₃, COOCH₃ CONH₂ oder CF₃ substituierten Phenylrest. Vorzugsweise ist Ar in 4- oder 3-Position substituiert.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2, insbesondere 0 oder 1.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

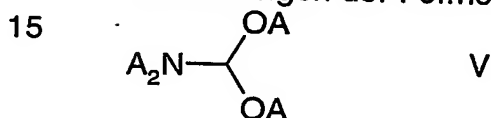
Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere chirale C-Atome aufweist, sind die Enantiomeren, Diastereomere und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

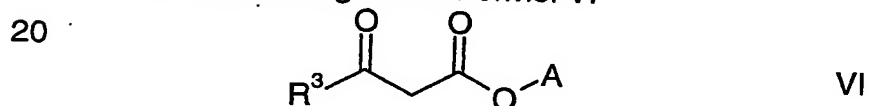
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

- 5 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10 Die Verbindung der Formel III wird vorzugsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V



worin A die oben angegebene Bedeutung aufweist, mit Verbindungen der Formel VI



worin R^3 und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen, unter für derartige Reaktionen bekannten Bedingungen erhalten.

- 25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

- 30 Die Ausgangsstoffe der Formeln II, III und IV sind in der Regel bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

- 35 Im einzelnen erfolgen die Umsetzungen der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III und den Verbindungen der Formel IV in Gegenwart oder Abwesenheit eines vorzugsweise inerten

Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
10 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der
15 genannten Lösungsmittel.

Der für die Umsetzung erforderliche pH-Wert kann in Anlehnung an für ähnliche Umsetzungen von Carbonyl- mit Aminoverbindungen gewählte pH-Werte eingestellt werden. Vorzugsweise wird der pH-Wert durch die
20 Verwendung des jeweiligen Säureadditionssalzes vorzugsweise eines Halogenwasserstoff-Additionssalzes der Verbindung der Formel II vorgegeben, d.h. es erfolgt keine zusätzliche Basen- oder Säurezugabe zur Reaktionsmischung. Bevorzugte Säureadditionssalze sind
Hydrochloride oder -bromide

25 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung
30 kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
35 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

5 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

15

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitoren.

25

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

35

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B.

5 orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes
10 oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

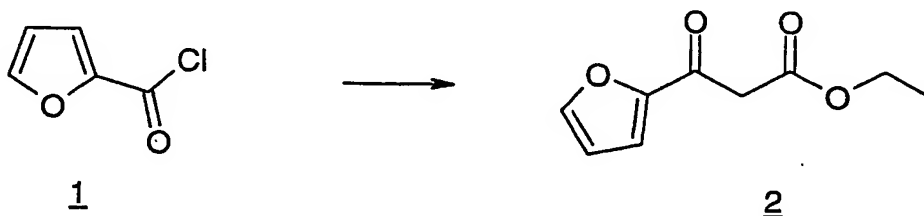
20 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

30 Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen nanomolare Affinität zu den 5 HT_{2A}-Rezeptoren auf. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen eine geringe Affinität zum 5 HT_{2C}-Rezeptor auf. Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I zeigen keine signifikante Glycin-Transporter-Aktivität.

35

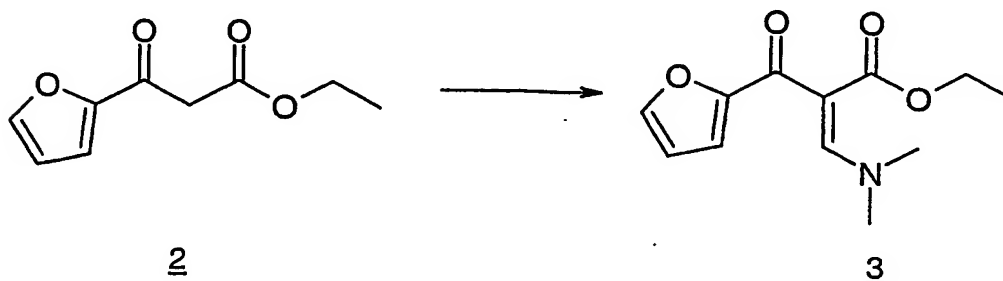
Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Beispiel 1



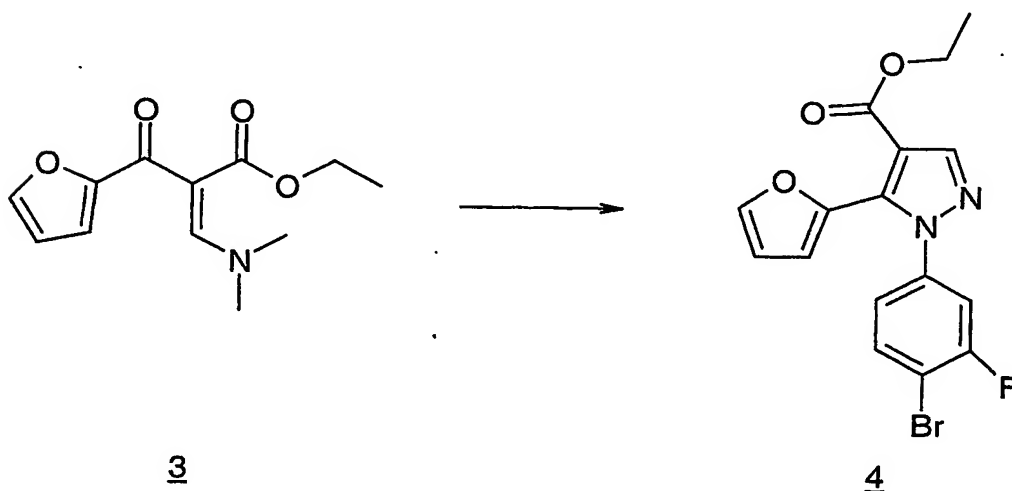
In einem 6 l Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Kühler, Thermometer, Tropftrichter und Trockenröhrchen, werden 130 g Monoethylmalonat Kaliumsalz in 2 l Ethylacetat suspendiert, unter Kühlen und Rühren bei 0°C mit 127 ml Triethylamin und 82,4 g Magnesiumchlorid (wasserfrei) versetzt und langsam auf 35-40°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird 6 h nachgerührt, wieder auf 0°C abgekühlt und unter Kühlen und Rühren bei 0°C eine Lösung von 50 ml Furan-2-carbonsäurechlorid in 1 l Ethylacetat innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Es wird über Nacht bei RT nachgerührt, dann unter Kühlen und Rühren 1,2 l 13%ige Salzsäure zugetropft und die Ethylacetatphase abgetrennt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das Produkt 2 als leicht gelbliche Flüssigkeit. (Sp. 85°C/0,6-0,5 mbar).

Beispiel 2



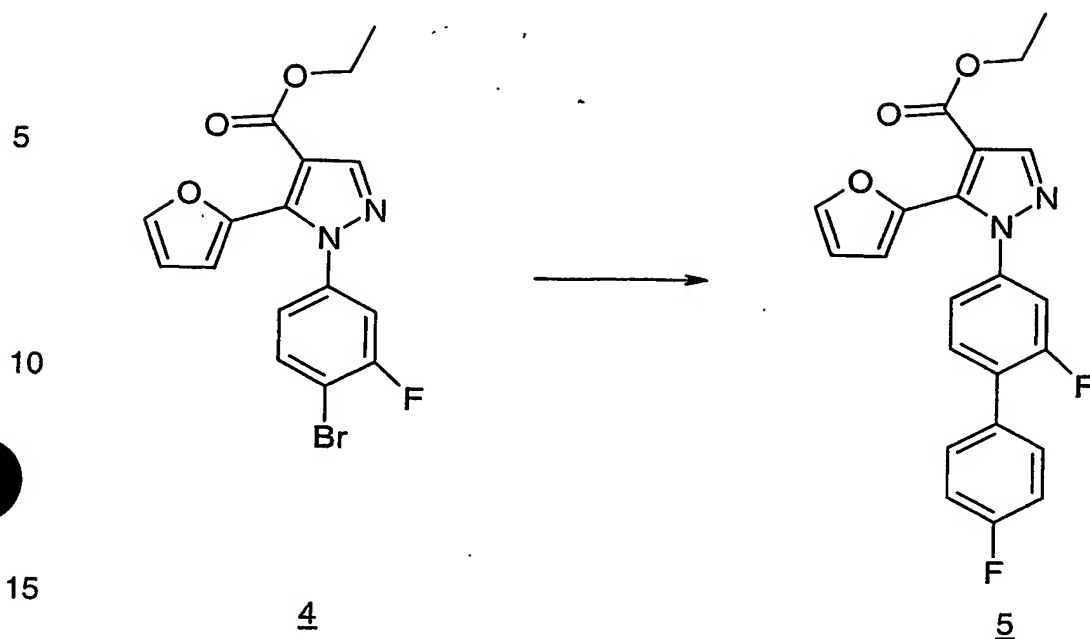
In einem 250 ml Kolben, versehen mit Magnetrührer, Kühler und Trockenröhrchen, werden 5 g Ethyl-2-furoylacetat in 100 ml THF, abs. gelöst, mit 7,4 ml N,N-Dimethylformamiddimethylacetal versetzt und 6 h am Rückfluß gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung zum Rückstand 6,38 g (100%) abgezogen wodurch 3 erhalten wird.

Beispiel 3



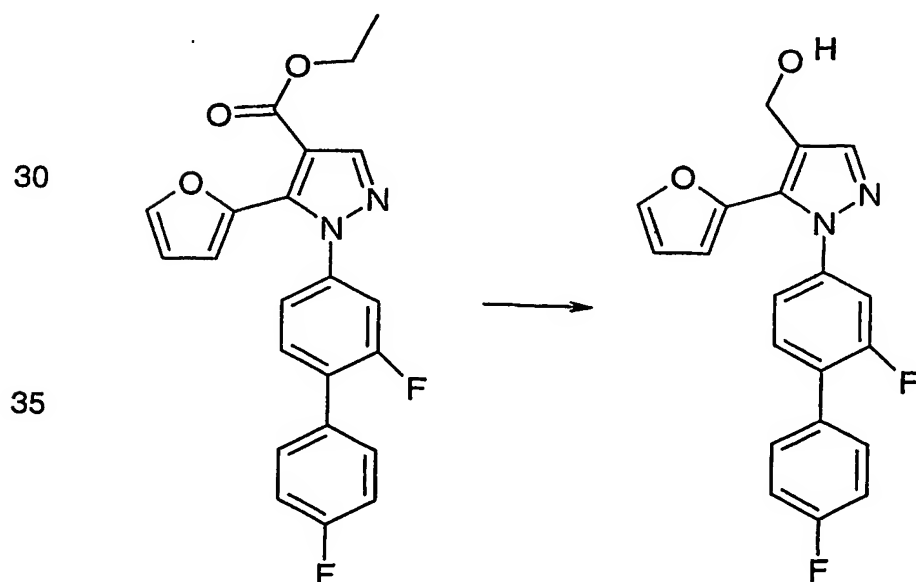
In einem 250 ml Einhalskolben, versehen mit Magnetrührer, Kühler und Trockenröhrchen, werden 4,49 g des beta-Ketoesters 3 in 90 ml abs. Ethanol gelöst, mit 4,2 g 4-Bromphenylhydraziniumchlorid versetzt und über Nacht am Rückfluß gerührt. Durch übliche Aufarbeitung wird 4 erhalten.

Beispiel 4



2,00 g des Arylbromids 4 und 0,203 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlor-palladium II werden nacheinander in 80 ml Dimethoxyethan gelöst, 1,40 g 4-Fluorphenylboronsäure zugegeben und anschließend eine Lösung von Na_2CO_3 in Wasser (5,87 g in 25 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung wird 5 erhalten.

Beispiel 5



- 25 -

56

5 1,60 g des Esters 5 werden in THF vorgelegt, auf ca. 5 bis 0°C gekühlt und anschließend 4,3 ml einer 1 M Lösung von LiAlH₄ in THF langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe rührt man über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Durch übliche Aufarbeitung wird 6 kristalliner Feststoff erhalten.

10



15

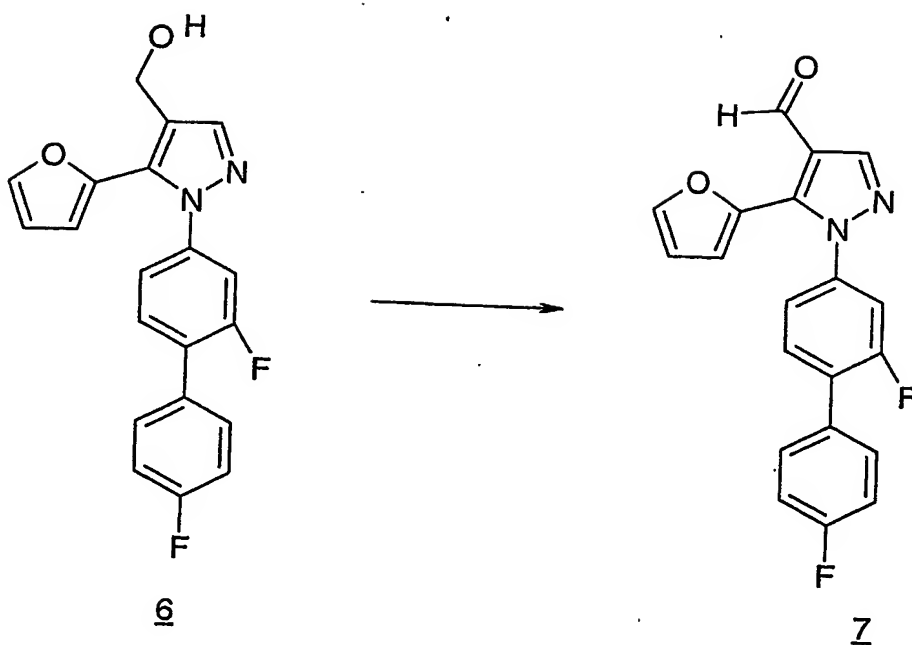
20

25

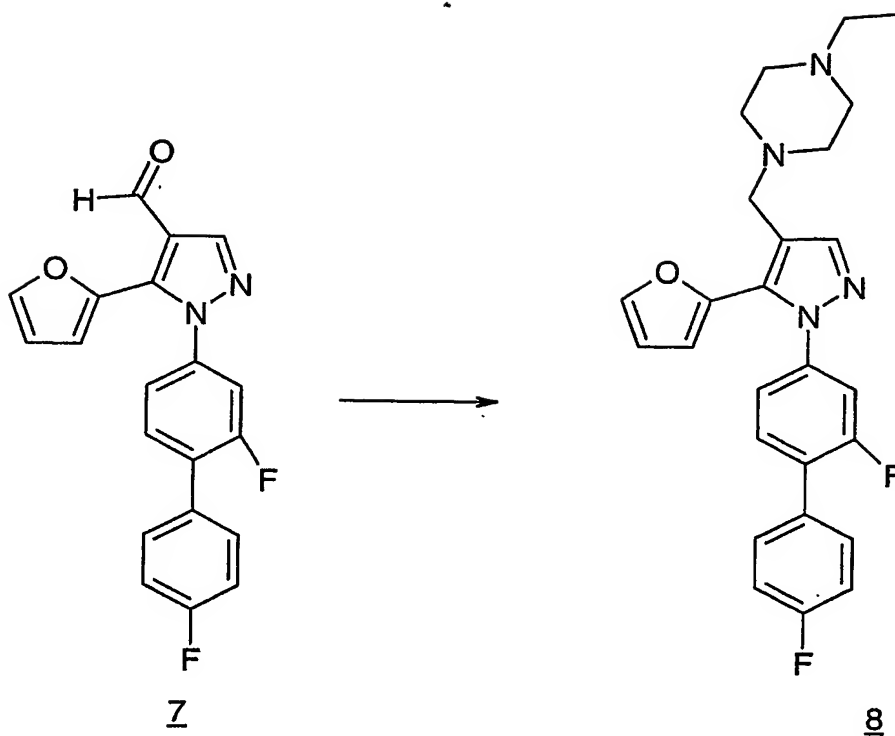


30

35

Beispiel 6

1,4 g des Alkohols **6** wird in einer Mischung aus 10 ml THF und 40 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 2,62 g Mangandioxid zugegeben und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Durch übliche Aufarbeitung wird das Produkt **7** als kristalliner Feststoff erhalten.

Beispiel 7

Zu einer Mischung von 200 mg des Aldehyds 7, 103 mg Ethylpiperazin, 3,6 ml 1,2-Dichlorethan und 1,8 ml THF werden, 36 μ l CH_3COOH gegeben. Die Mischung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,23 g $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ zugegeben und 16 h weiter gerührt..

Durch übliche Aufarbeitung wird 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-yl-methyl]-Piperazinedihydrochlorid 8 als farbloser Feststoff erhalten.

Unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen werden in analoger Weise die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiele 8 – 51:

-
- | | | |
|----|------|--|
| | (8) | 1-[1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine |
| 5 | (9) | 1-[1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-piperazine |
| | (10) | 1-[1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol |
| 10 | (11) | 1-[1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine |
| | (12) | [1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-dimethyl-amine |
| | (13) | [1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethyl-methyl-amine |
| 15 | (14) | [1-(3,4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine |
| | (15) | 1-[1-(2,4'-Difluorobiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin |
| 20 | (16) | [1-(2,4'-Difluorobiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethylmethylamin |
| | (17) | 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine |
| | (18) | Ethyl-[1-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amine |
| 25 | (19) | (1-Biphenyl-4-yl-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester |
| | (20) | 2-(1-Biphenyl-4-yl-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanol |
| 30 | (21) | 1-{5-[2-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-furan-2-ylmethyl}-4-methyl-piperazine |
| | (22) | 1-Ethyl-4-{5-[2-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-furan-2-ylmethyl}-piperazine |
| | (23) | Ethyl-{5-[2-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-furan-2-ylmethyl}-methyl-amine |
| 35 | (24) | 1-{5-[2-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-furan-2-ylmethyl}-pyrrolidin-3-ol |

- (25) 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- (26) 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- 5 (27) Ethyl-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methylamin
- (28) 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- (29) 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- 10 (30) 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (31) Ethyl-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methylamin
- (32) 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- 15 (33) 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (34) 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazine
- 20 (35) 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine
- (36) 1-[1-(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- (37) 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- 25 (38) Ethyl-[1-(4'-fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methylamin
- (39) 1-[1-(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (40) 1-[1-(2-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- 30 (41) 1-[1-(2-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethylpiperazin
- (42) 1-[1-(2-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- 35 (43) [1-(2-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-

- ylmethyl]-ethylmethylamin
- (44) 1-[1-(4'-Fluor-3-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- 5 (45) 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluor-3-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- (46) 1-[1-(4'-Fluor-3-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (47) Ethyl-[1-(4'-fluor-3-methylbiphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methylamin
- 10 (48) 1-[5-Furan-2-yl-1-(2,6,4'-trifluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin
- (49) 1-Ethyl-4-[5-furan-2-yl-1-(2,6,4'-trifluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- 15 (50) 1-[5-Furan-2-yl-1-(2,6,4'-trifluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (51) Ethyl-[5-furan-2-yl-1-(2,6,4'-trifluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methylamin

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

5 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

20 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

25 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

30 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

35

Beispiel I: Inhalations-Spray

- 32 -

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

5

10



15

20



25

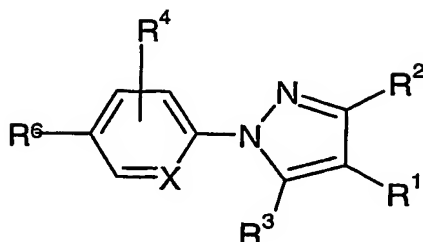
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

 R^2, R^4

H, A, Hal, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF_3 , NO_2 ,
 CN , OCF_3 , OA, NHA, NA_2 , NH_2 ,

15

 R^3, R^6

$(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$,

 R^1

H oder ein organischer Rest, insbesondere
 $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCOHet$, CHO , $(CH_2)_nOR^5$,
 $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nN(R^5)_2$, $CH=N-OA$, $CH_2CH=N-OA$,
 $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_n(R^5)Het$, $(CH_2)_nCH=N-Het$,
 $(CH_2)_nOCOR^5$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2OR^5$,
 $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^5)C(R^5)COOR^5$,
 $(CH_2)_nN(R^5)CH_2COHet$, $(CH_2)_nN(R^5)CH_2Het$,
 $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2Het$,
 $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2N(R^5)CH_2COOR^5$,
 $(CH_2)_nN(R^5)CH_2CH_2N(R^5)_2$, $CH=CHCOOR^5$,
 $CH=CHCH_2NR^5Het$, $CH=CHCH_2N(R^5)_2$,
 $CH=CHCH_2OR^5$ oder $(CH_2)_nN(R^5)Ar$,

20

25

30

 R^5

H oder A

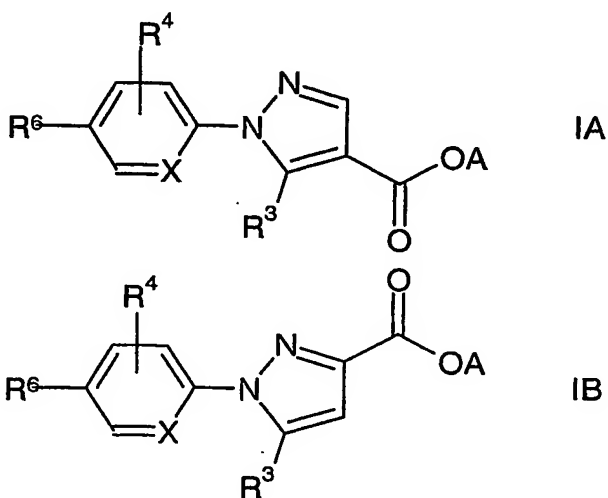
A

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1
bis 10 C-Atomen, Alkenyl oder Alkenyloxyalkyl mit 2 bis
10 C-Atomen,

35

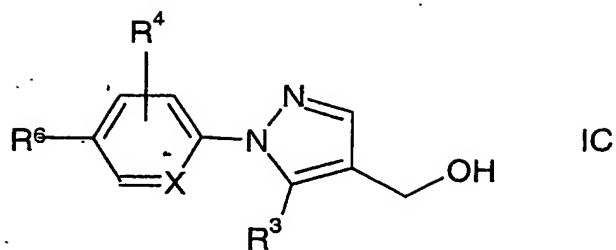
- 5 Het einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen oder linearen oder verzweigten ein oder mehrere Heteroatome enthaltenden organischen Rest,
- 10 Ar einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder Hal, OR^5 , $OOCR^5$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^5$, CF_3 oder SO_2CH_3 substituierten Phenylrest,
- 15 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5
- und
- Hal F, Cl, Br oder I
- 20 bedeuten
- wobei im Fall dass X die Bedeutung CH aufweist, R^2 und R^4 nicht gleichzeitig H bedeuten,
- 25 sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere, Racemate und andere Mischungen der Enantiomere, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate.
- 30 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^6 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^4 H, Hal, CN, A oder NO_2 bedeutet.
- 5 4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 H oder Alkyl bedeutet.
- 10 5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^3 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-Difluor- oder Dicyanophenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl oder 2- oder 3-Furanyl bedeutet.
- 15 6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin X die Bedeutung N aufweist. ...
- 20 7. Verbindungen der Formeln IA, IB, IC, ID, IE und IF:

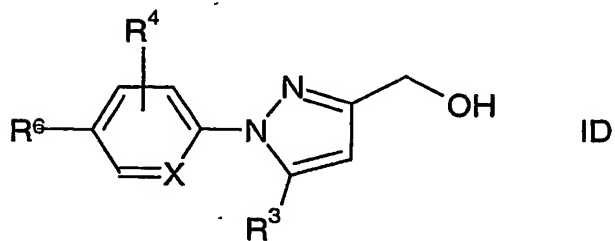


- 36 -

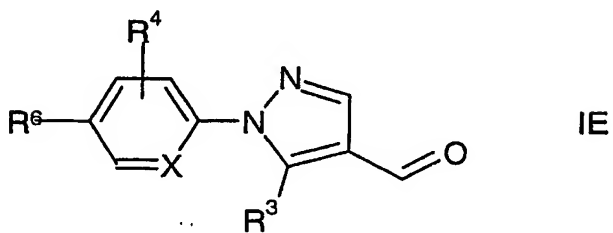
5



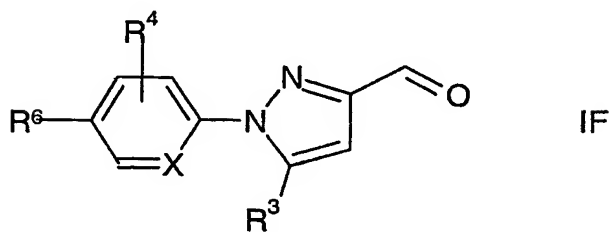
10



15



20



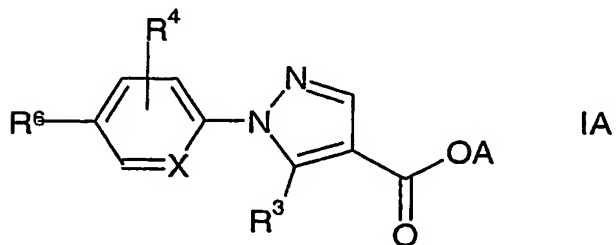
25

worin

R^3 , R^4 , R^6 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

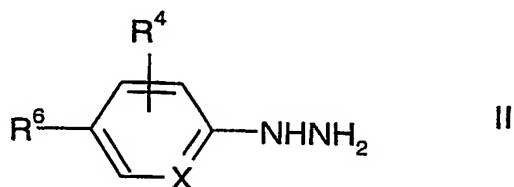
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA

30



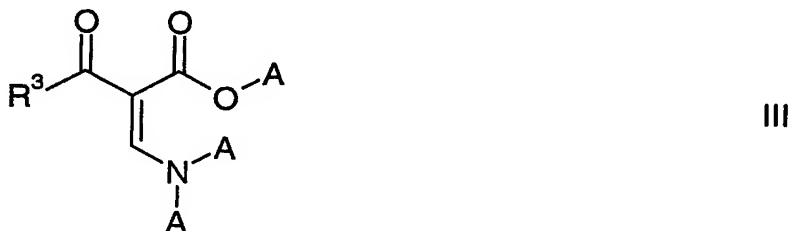
35

worin R^3 , R^4 , R^6 , X und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen
sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



oder deren Säureadditionssalze
worin

R^4 , R^6 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

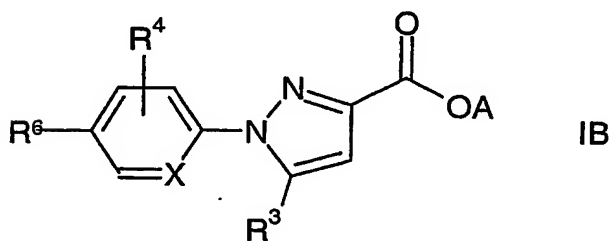


worin

A und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IA durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

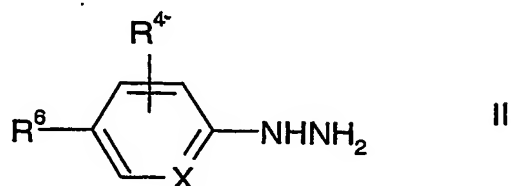
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IB



worin R^3 , R^4 , R^6 , X und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen

sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II

5



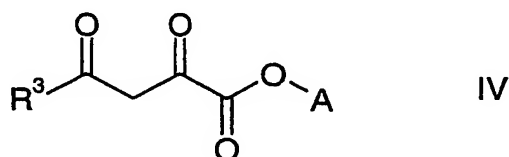
oder deren Säureadditionssalze

worin

R^4 , R^6 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel IV

10

15



worin

A und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

20

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IB durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

25

11. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, sowie deren Salze und Solvate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung der Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können.

30

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder deren physiologisch

35

unbedenkliche Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

5

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

10

14. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.

15

15. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

20

25

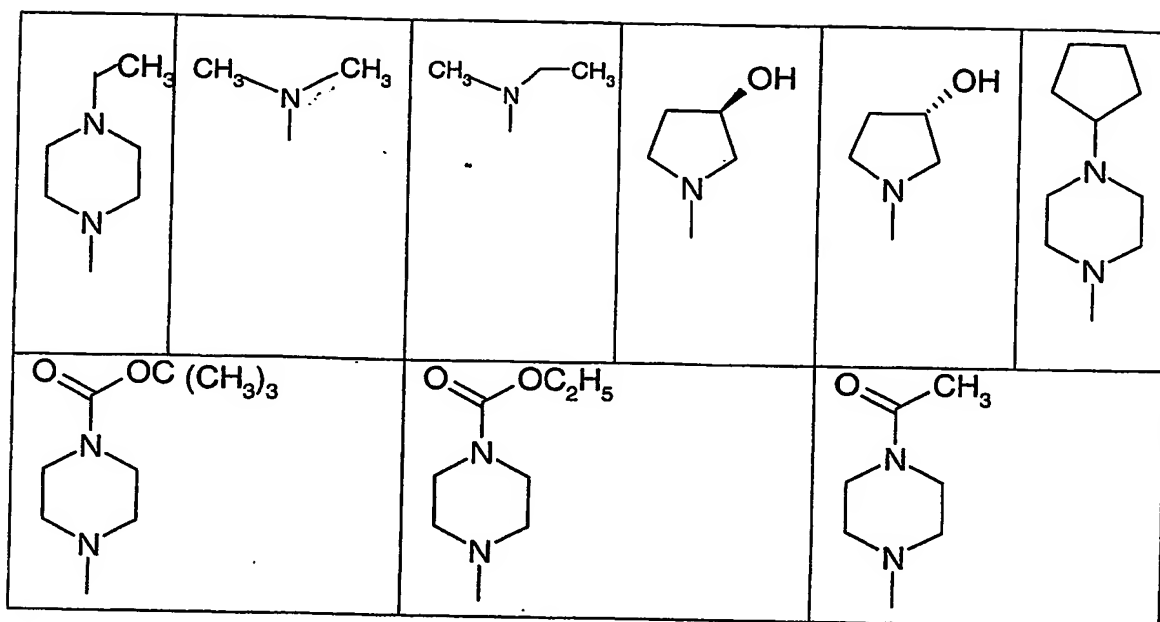
16. Verwendung von Verbindungen der Formel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

30

17. Verbindungen der Formel I, worin Het einen der folgenden Reste bedeutet:

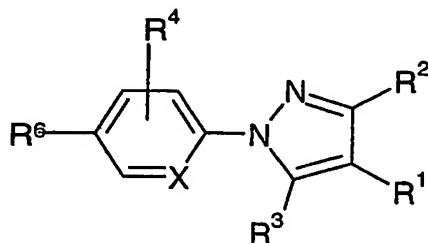
35

- 40 -



Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



sowie deren Salze und Solvate, worin X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, eignen sich als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.